複雑性尿路感染症に対するHAPA-Bの臨床的検討

清田　浩・小野寺昭一・岸本　幸一
鈴木　博雄・後藤　博一・町田　豊平
東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

斉藤　賢一
国立大蔵病院泌尿器科

複雑性尿路感染症21例に対し，HAPA-Bを投与し，その臨床効果および副作用について検討を行った。投与方法は，本剤200 mgを1日2回5日間筋注とした。

総合臨床効果は，著効3例，有効9例，無効7例，判定不能2例で総合有効率は63.2％であった。

自他覚的副作用は認めず，臨床検査所見で1例にtransaminaseとアルカリフォスファターゼの上昇を認めたが，本剤投与終了後改善した。

HAPA-Bは米国シェリング社によって創製され東洋醸造㈱とエッセクス日本㈱で開発されたアミノ糖抗生物質である。本剤はGM-Bの誘導体でありながら，その抗菌力はAMKに類似し，広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有する尿中排泄型の抗菌剤といわれている[1]。そこで今回われわれは複雑性尿路感染症に対し本剤を投与し，その臨床効果および副作用について検討した。

I．対象と投与方法

対象は昭和58年8月から昭和59年4月までに東京慈恵会医科大学付属病院泌尿器科および国立大蔵病院泌尿器科に入院した複雑性尿路感染症の患者計21例である。その年齢分布は，40歳から79歳までで，男性18例，女性3例であった。疾患の内訳は慢性複雑性腎盂腎炎2例，慢性複雑性膀胱炎19例であった。基礎疾患は，膀胱腫瘍9例，前立腺癌5例，前立腺肥大症4例，その他3例であった。

投与方法は，本剤を1回200 mg 1日2回5日間筋注した。

II．効果判定と副作用

効果の判定は，UTI薬効評価基準(第二版)[2]に従って行った。また副作用に関しては，投与開始から終了までの自他覚的副作用の有無を観察し，投与前後の血液一般，肝機能，腎機能について検討した。

III．臨床成績

複雑性尿路感染症21例の臨床成績をTable 1に示した。UTI薬効評価基準により判定可能であったのは19例で，Table 2にその総合臨床効果を示した。膿尿が正常化したものが4例(21.1％)，減少したものが5例(26.3％)，不変であったものが10例(52.6％)で，細菌尿が陰性化したものが11例(57.9％)，減少したものが1例(5.3％)，菌交代したものが1例(5.3％)，不変が6例(31.6％)で，総合有効率は63.2％であった。

さらにこれらの症例を病態群別に6群に分け，臨床効果をまとめたのがTable 3である。単独感染は9例であり，その内訳は，カテーテル留置群(第1群)4例，前立腺術後感染症(第2群)1例，上部尿路感染症(第3群)1例，下部尿路感染症(第4群)3例であった。混合感染は10例であり，カテーテル留置群(第5群)3例，カテーテル非留置群(第6群)7例であった。単独感染では，著効2例，有効6例，無効1例であり，その有効率は88.9％であった。混合感染では，著効1例，有効3例，無効6例で，有効率は40.0％であった。

細菌学的効果を菌種別に検討しTable 4に示した。*E. coli* 4株，*Enterobacter* 5株，*Klebsiella* sp. 2株，*C. freundii* 1株，*P. aeruginosa* 1株，*Pseudomonas* sp. 1株，*P. vulgaris* 1株，*P. morganii* 1株，*P. mirabilis* 1株，*Serratia* 1株，GNB 1株，*T. glabrata* 1株は全て消失し，*K. oxytoca*は2株中1株が，*S. epidermidis*も2株中1株が，*E. faecalis*は6株中3株が消失した。*P. rettgeri* 1株は存続した。全体的には31株中25株が消失し，81％という消失率であった。菌交代は症例13に*S. epidermidis*が，症例17に*E. faecalis*とGNBが本剤投与後に認められた。

Table 1 Clinical summary of complicated U. T. I. cases treated with HAPA-B

Case No.	Age	Sex	Diagnosis / Underlying disease	Catheter	U.T.I. group	Treatment: Dose (mg×/day)	Treatment: Duration (days)	Pyuria	Bacteriuria	Evaluation: U. T. I.	Evaluation: Dr.	Side effects	Clinical abnormal value
1	62	M	C. C. C. / Prostatic cancer	+	G-1	200×2	5	+++ / +	*P. vulgaris* 10^4 / —	Moderate	Moderate	−	−
2	79	M	C. C. C. / Prostatic cancer	−	G-4	200×2	5	+ / −	*S. epidermidis* 10^7 / —	Excellent	Moderate	−	−
3	71	F	C. C. C. / Bt	+	G-5	200×2	5	+ / ±	*P. rettgeri*, *Enterobacter* 10^8 / *P. rettgeri*, *E. faecalis* 10^5	Poor	Poor	−	−
4	57	M	C. C. C. / Bt	+	G-1	200×2	5	++ / +	*Enterobacter* 10^8 / —	Moderate	Moderate	−	−
5	74	M	C. C. C. / B.P.H.,R.Pyonephrosis	+	G-1	200×2	5	+ / +	*E. coli* 10^5 / —	Moderate	Moderate	−	−
6	79	M	C. C. C. / B. P. H.	−	G-2	200×2	5	+++ / +	*Pseudomonas* 3×10^5 / *E. faecalis* 1.4×10^2	Moderate	Moderate	−	−
7	69	F	C. C. C. / Chronic cystitis	−	G-4	200×2	5	± / −	*Klebsiella* 10^7 / —	Excellent	Excellent	−	−
8	77	M	C. C. C. / Urethral stricture	+	G-1	200×2	5	+ / +	*Enterobacter* 10^7 / —	Moderate	Moderate	−	−
9	53	M	C. C. C. / Bt	−	G-6	200×2	5	++ / ++	GNB, *E. coli* 10^6, *P. aeruginosa* / GPB $<10^3$	Moderate	Moderate	−	−
10	67	M	C. C. C. / Bt	−	G-6	200×2	5	++ / ++	*C. freundii* 10^6, *K. oxytoca* / —	Moderate	Moderate	−	−

Table 1 (Continued)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis / Underlying disease	Catheter	U.T.I. group	Treatment: Dose (mg×/day)	Treatment: Duration (days)	Pyuria	Bacteriuria	Evaluation: U. T. I.	Evaluation: Dr.	Side effects	Clinical abnormal value
11	68	M	C. C. C. / B. P. H.	−	G-6	200×2	5	+ / +++	*E. faecalis*, *K. oxytoca*, *Enterobacter* 10^6 / *K. oxytoca* 10^4	Poor	Poor	−	−
12	75	M	C. C. C. / Bt	−	G-6	200×2	5	+ / +++	*S. epidermidis* 10^5, *E. faecalis* 10^5 / *S. epidermidis* 10^5	Poor	Poor	−	−
13	74	M	C. C. C. / Prostatic cancer	−	G-6	200×2	5	± / −	*E. coli* 10^3, *E. faecalis* 10^6 / *S. epidermidis* 10^3	Poor	Poor	−	−
14	61	M	C. C. C. / Prostatic cancer	+	G-5	200×2	5	+++ / +	*E. coli* 7×10^7, *E. faecalis* 1.1×10^8 / *E. faecalis* 3.1×10^7	Poor	Poor	−	−
15	61	M	C. C. C. / Bt	−	G-4	200×2	5	++ / ±	*P. morganii* 4×10^5 / −	Moderate	Moderate	−	−
16	40	M	C. C. P. / Ureter stone	−	G-6	200×2	5	++ / −	*Klebsiella* 10^5, *E. faecalis* 10^7 / *E. faecalis* 10^4	Poor	Poor	−	S-GOT ↑ S-GPT ↑ Al-P ↑
17	56	M	C. C. P. / Bt	−	G-3	200×2	5	+ / ±	*Serratia* 10^4 / *E. faecalis*, GNB 10^4	Poor	Poor	−	−
18	79	M	C. C. C. / Prostatic cancer	+	G-5	200×2	5	± / −	*P. mirabilis*, *Enterobacter* 10^7 / *E. faecalis* $<10^3$	Excellent	Moderate	−	−
19	69	F	C. C. C. / Bt	−	G-6	200×2	5	+++ / +	*E. faecalis* 10^4, *T. glabrata* $<10^3$ / *E. faecalis* $<10^3$	Moderate	Moderate	−	−
20	77	M	C. C. C. / B. P. H.	−		200×2	5	± / +++	− / −		Unknown	−	−
21	76	M	C. C. C. / Bt	−		200×2	5	− / ±	− / *Pseudomonas* 1.4×10^2		Unknown	−	−

Table 2 Overall clinical efficacy of HAPA-B in complicated U. T. I.

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	3	3	5	11 (57.9%)
Decreased		1		1 (5.3%)
Replaced			1	1 (5.3%)
Unchanged	1	1	4	6 (31.6%)
Efficacy on pyuria	4 (21.1%)	5 (26.3%)	10 (52.6%)	Case total 19

Excellent	3 (15.8%)	Overall effectiveness rate 12/19 (63.2%)
Moderate	9	
Poor (or Failed)	7	

Table 3 Overall clinical efficacy of HAPA-B classified by type of infection

	Group	No. of cases (Percent of total)	Clinical effect			Overall effectiveness rate
			Excellent	Moderate	Poor	
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	4 (21.1%)		4		100%
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (5.3%)		1		100%
	3rd group (Upper U. T. I.)	1 (5.3%)			1	0%
	4th group (Lower U. T. I.)	3 (15.8%)	2	1		100%
	Subtotal	9 (47.4%)	2	6	1	88.9%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	3 (15.8%)	1		2	33.3%
	6th group (No catheter indwelt)	7 (36.8%)		3	4	42.9%
	Subtotal	10 (52.6%)	1	3	6	40.0%
	Total	19	3	9	7	63.2%

Table 4 Bacteriological response to HAPA-B in complicated U. T. I.

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted*
P. aeruginosa	1	1 (100%)	
Pseudomonas sp.	1	1 (100%)	
P. vulgaris	1	1 (100%)	
P. rettgeri	1	0 (0%)	1
P. morganii	1	1 (100%)	
P. mirabilis	1	1 (100%)	
E. coli	4	4 (100%)	
K. oxytoca	2	1 (50%)	1
Klebsiella sp.	2	2 (100%)	
C. freundii	1	1 (100%)	
Enterobacter	5	5 (100%)	
Serratia	1	1 (100%)	
GNB	1	1 (100%)	
S. epidermidis	2	1 (50%)	1
E. faecalis	6	3 (50%)	3
T. glabrata	1	1 (100%)	
Total	31	25 (81%)	6

* Persisted : regardless of bacterial count

Ⅳ. 副作用

本剤投与により，聴力障害を含む自他覚的副作用あるいは注射部痛は認めなかった。臨床検査値異常では，症例16にGOT，GPTおよびアルカリフォスファターゼの上昇を認めた（Table 5）。本剤投与前にGOT 24 mIU/ml，GPT 17 mIU/ml，アルカリフォスファターゼ167 mIU/mlであったが，本剤投与終了翌日GOT 69 mIU/ml，GPT 101 mIU/ml，アルカリフォスファターゼ353 mIU/mlと上昇したため，7日間肝庇護剤を投与し，本剤投与終了後12日目でGOT 20 mIU/ml，GPT 30 mIU/ml，アルカリフォスファターゼ168 mIU/mlとほぼ正常に復した。

Ⅴ. 考 察

新しいアミノ糖系抗生剤であるHAPA-Bは，Gentamicin Bの誘導体で，その諸性質はAMKと類似する[1]。グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌作用を示し，殺菌的に作用する[1]。また，AAC(6′)-4以外ほとんどのアミノ糖抗生剤不活化酵素に対し安定で，アミノ糖抗生剤の中では耐生菌が最も少ない[1]。そして本剤は体内で代謝されず，12時間以内にその80～90％が尿中に排泄され，同系薬剤の一般的な副作用である腎毒性，聴器毒性は弱い部類に属し，神経-筋伝達抑制作用は最も弱い[1]。このような種々の特性により，いわゆるimmunocompromised hostが増加しつつある現在，難治性の複雑性尿路感染症に対する本剤の有用性が期待されている。今回われわれは21例の複雑性尿路感染症患者に対し本剤を投与し，その臨床効果と副作用について検討した。

UTI薬効評価基準を満足した19例の総合臨床効果は63.2％で，近年数多く発表されたいわゆる第3世代のセフェム系抗生剤[3,4,5]とほぼ同等の優れた有効率であった。単独感染症例は著効2例，有効6例，無効1例で，有効率は88.9％と高く，とくに従来臨床効果が得にくいとされている第1群で4例全例有効という成績は，特筆に値するものと思われた。これに対し混合感染症例は，著効1例，有効3例，無効6例で有効率は40.0％と単独感染症例に比し低かった。この理由として無効例のうち4例は担癌患者であったことがあげられ，宿主の感染防御能の低下が有効率に反映しているものと考えられた。

細菌学的には，今回分離された31株中，*P. rettgeri* 1株，*K. oxytoca* 1株，*S. epidermidis* 1株そして*E. faecalis* 3株を除く25株が本剤投与により消失し，除菌率は81％であり，優れた成績であった。残存した6株は混合感染症例で

Table 5 Laboratory findings before and after administration of HAPA-B

Case No.	RBC (×10⁴/mm³)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm³)		Platelet (×10⁴/mm³)		S-GOT		S-GPT		Al-P		BUN (mg/dl)		S-Cr. (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	313	294	10.4	10.2	31.0	29.3	6,000	4,400	24.4	16.9	17	17	5	7	138	139	11.3	12.1	1.0	1.0
2	272	254	9.1	8.6	26.4	24.8	6,300	7,000	25.0	23.7	22	22	12	17	271	283	13.8	13.5	1.2	0.9
3	276	255	10.1	9.4	28.4	26.8	6,000	6,200	35.2	32.7	19	18	12	10	156	141	8.7	9.2	0.5	0.6
4	391	395	12.5	13.0	35.7	36.2	11,800	10,100	53.7	46.7	16	15	47	19	276	204	11.9	11.0	0.9	0.9
5	358	332	11.5	10.9	32.8	30.7	9,400	5,700	28.9	30.4	19	16	13	11	119	93	12.1	10.3	1.0	0.9
6	316	343	10.4	11.5	30.8	33.2	4,700	4,800	23.8	21.2	28	14	36	15	199	202	14.6	14.8	0.7	0.8
7	378	387	12.7	12.7	36.7	37.4	3,800	4,400	19.4	22.5	35	24	30	23	133	128	13.9	18.0	0.7	0.9
8	366	366	12.2	12.1	35.7	35.2	5,600	4,800	27.4	25.0	14	10	11	9	151	159	15.2	13.9	1.1	1.1
9	403	417	12.0	12.1	34.8	35.8	5,000	5,700	17.8	22.9	14	15	7	7	1.3*	1.5*	12		0.4	
10	382	372	11.6	11.4	34.3	33.4	7,000	6,300	21.8	17.8	20	15	20	6	1.6*	1.7*	11	15	0.8	0.9
11	442	428	14.2	13.6	40.5	39.9	6,000	5,400	14.2	19.3	16	16	12	12	1.0*	1.2*	12	13	1.1	1.2
12	362	370	12.2	12.1	34.9	35.3	3,400	3,000			19	19	14	16	140	133	15.4	11.5	0.9	1.0
13	340	413	11.2	13.8	32.8	38.7	8,300	3,500	25.9	20.9	19	20	19	8	197	155	7.6	9.8	0.7	0.6
14	276	250	9.8	9.1	28.1	25.5	5,500	5,700	23.1	24.2	19	17	20	16	153	143	10.3	14.6	0.9	0.9
15	321	334	9.9	10.4	28.9	30.1	5,100	3,500	8.6	18.8	16	18	9	12	145	144	14.8	15.8	1.7	1.7
16	434	422	13.6	13.4	40.3	38.9	12,000	10,700	20.1	40.6	24	69	17	101	167	353	10.5	8.4	1.0	0.6
17	346	425	9.3	12.7	27.7	36.8	6,000	6,200	33.0	26.8	9	9	5	6			10	15	1.0	1.0
18	436	400	13.1	12.3	39.6	36.5	9,200	9,700	22.9	28.0	11	33	4	21			15	17	0.7	0.8
19	252	427	7.8	12.6	22.6	38.2	9,500	5,600			14	18	17	13	2.8*	3.0*	10	13	0.8	0.9
20	301	298	10.2	10.1	29.1	29.3	5,100	3,100	21.7	22.6	17	21	15	12	139	137	13.2	11.5	0.8	0.7
21	318	328	11.7	11.3	33.0	33.8	3,200	2,900	32.3	27.7	20	17	15	12	139	129	13.6	14.8	1.0	1.1

* B-L unit

あった。

副作用は自他覚的に認めず，臨床検査値異常も1例にGOT，GPTおよびアルカリフォスファターゼの上昇を認めたのみであったが，今回の臨床的検討では5日間投与であり，今後 より長期の投与による副作用および臨床検査値異常の検討を行う必要があると考えられる。

以上の成績より，本剤は尿路感染症の治療に有用な薬剤であると考えられる。

文　献

1) 第31回日本化学療法学会東日本支部総会，新薬シンポジウム，HAPA-B，1984
2) UTI研究会：UTI（尿路感染症）薬効評価基準。Chemotherapy 28：321～341，1980
3) 第29回日本化学療法学会西日本支部総会，新薬シンポジウム，T-1982，1981
4) 第29回日本化学療法学会東日本支部総会，新薬シンポジウム，Ceftriaxone（Ro 13-9904），1982
5) 第30回日本化学療法学会東日本支部総会，新薬シンポジウム，Azthreonam（SQ 26,776），1983

CLINICAL EVALUATION OF HAPA-B IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

HIROSHI KIYOTA, SHOICHI ONODERA, KOICHI KISHIMOTO,
HIROO SUZUKI, HIROKAZU GOTO and TOYOHEI MACHIDA
Department of Urology, Jikei University School of Medicine

KENICHI SAITO
Department of Urology, National Okura Hospital

Clinical evaluation in complicated urinary tract infections was performed on HAPA-B.

HAPA-B was administered to 21 patients with complicated urinary tract infections for 5 days at a daily dose of 400 mg by intramuscular injection.

In 19 of these cases, which could be evaluated by "The Criteria of UTI Committee", total rate of effectiveness was 63.2% according to the criteria.

As for side effect of the drug, transaminases and alkaliphosphatase elevated in one patient.